

Anomalías citológicas de cérvix y lesiones precancerosas subsecuentes en un área sanitaria

Y. Schmolling Guinovart^a, J.J. Barquín Solera^a, A. Zapata Ingelmo^b, R. Merino Segovia^a, B. Rodríguez Martínez^a y E. León González^a

Objetivo. Determinar la frecuencia de anomalías epiteliales en las citologías de cérvix en el trienio de agosto 1997 a julio 2000 y de lesiones precancerosas subsecuentes confirmadas histológicamente, con diferenciación por niveles de atención sanitaria.

Diseño. Estudio descriptivo, retrospectivo.

Emplazamiento. Laboratorio de referencia de anatomía patológica. Área Sanitaria de Talavera de la Reina.

Participantes. Un total de 5.712 citologías de detección y 70 biopsias de cérvix.

Intervención. Revisión de informes anatomopatológicos.

Mediciones y resultados principales.

Presentaron anomalías no atribuibles a proceso benigno 308 (5,4%) citologías de detección. Tuvieron seguimiento 209 (68%) de ellas, mediante repetición de citología en 139 (45%) casos y biopsia en 70 (23%). La correlación citocitológica se obtuvo en 42 (30,2%) mujeres y la correlación citohistológica en 27 (38,6%) (0,47%, $n = 5.712$). Entre las citologías del área, 2.874 corresponden a atención primaria, así como 127 (2,22%) anomalías citológicas y 6 (0,1%) lesiones precancerosas.

Conclusiones. La frecuencia de anomalías del 5,4% es acorde con la de otras poblaciones de incidencia de cáncer cervical similar a la nuestra. La frecuencia de lesiones precancerosas confirmadas histológicamente del 0,47% resulta escasa en relación a las anomalías. Sugiere la necesidad de mejorar el rendimiento de esta intervención, que podría basarse en el aumento de las anomalías citológicas biopsiadas y de la proporción de mujeres de riesgo cribadas, así como en perfeccionar la interpretación de los informes citológicos, la información a las mujeres y el seguimiento de los hallazgos.

Palabras clave: Citología. Cribado. Histología. Cáncer de cuello uterino. Lesiones precancerosas.

CELL ANOMALIES IN THE CERVIX AND SUBSEQUENT PRE-CANCEROUS LESIONS IN A HEALTH AREA

Objective. To determine the frequency of epithelial anomalies in cervical smears during the three years from August 1997 to July 2000 and of subsequent pre-cancerous lesions that are histologically confirmed, with differentiation also being made between health care levels.

Design. Retrospective descriptive study.

Setting. Anatomy Pathology referral Laboratory. Talavera de la Reina Health Area.

Participants. 5,712 cervical smears and 70 biopsies.

Intervention. Review of path reports.

Main measurements and results. 308 (5.4%) smears showed anomalies that were not attributed to a benign process. 209 (68%) of these were followed up, 139 (45%) of them through repetition of the smear and 70 (23%) through biopsy. Cell and cytology correlated in 42 women (30.2%), and cell-histology in 27 (38.6%) (0.47%, $n = 5,712$). 2,874 of the smears in the Area were taken in Primary Care, and 127 (22.2%) cell anomalies and 6 (0.1%) pre-cancerous lesions were found at this health care level.

Conclusions. The 5.4% frequency of anomalies is consistent with that in other population groups with an incidence of cervical cancer similar to ours. The 0.47% pre-cancerous lesions confirmed histologically is very low in comparison with the anomalies, which suggests that this intervention needs to be improved. This could be done by increasing biopsies for cell anomalies and screening of women at risk. Interpretation of smear reports, more information to the women and follow-up of the findings could all be improved, too.

Key words: Cervical smear. Screening. Histology. Cervical cancer. Pre-cancerous lesions.

^aCentro de Salud La Solana. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Talavera de la Reina. Toledo. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo. España.

Correspondencia:
Yolanda Schmolling Guinovart.
C/ Mariano Ortega, 24.
45600 Talavera de la Reina
(Toledo). España.

Correo electrónico:
Jesushuete@teleline.es.

Manuscrito aceptado para su
publicación el 8-X-2001.

Introducción

La citología cervical es un método no invasivo que detecta cambios precancerosos en el cérvix, cuyo principal uso es el cribado de mujeres asintomáticas. La supervivencia del cáncer de cérvix a los 5 años es muy elevada en estadios iniciales, del 90%, mientras que en estadios avanzados sólo es del 14%¹; por eso en este cáncer adquieren gran importancia los métodos de detección precoz. El cribado cervical ha demostrado su eficacia y se considera el principal responsable del descenso en la incidencia y mortalidad del cáncer escamoso cervical observado en los países desarrollados^{2,3}. La sencillez, seguridad y modesto coste de la prueba citológica la han convertido en un método idóneo de aplicación en atención primaria, que ha sido aceptado de forma excelente por su población. El empleo en España del Sistema Bethesda⁴ para informes citológicos cervicales es cada vez mayor y va reemplazando a las anteriores clasificaciones de la OMS y de CIN (neoplasia cervical intraepitelial, de Richart) designadas primariamente para histopatología. El Sistema Bethesda es concordante con el papel etiológico del virus del papiloma humano (HPV) en el cáncer cervical⁵. Clasifica las anomalías epiteliales escamosas en:

1. La entidad ASCUS, que son *células atípicas escamosas de significado indeterminado*.
2. *Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL)*, que incluyen los *cambios celulares asociados al HPV*, la *displasia leve* y el *CIN 1*.
3. *Lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL)*, que son la *displasia moderada y severa*, *CIN 2 y 3* y el *carcinoma in situ*.
4. *Carcinoma epidermoide*.

Entre las anomalías glandulares, están la entidad *AGUS (células glandulares atípicas de significado indeterminado)* y el *adenocarcinoma*.

La indicación más frecuente para la biopsia cervical es un informe anormal del frotis. Numerosos estudios han comparado los resultados del test de Papanicolaou con una referencia histológica, estimándose sensibilidades de este test del 11-99% y especificidades del 14-97%⁶.

El carcinoma de cérvix es en todo el mundo el segundo cáncer más frecuente en la mujer, después del de mama³. Sin embargo, en España su incidencia es mucho menor, con tasas ajustadas por 100.000 mujeres que oscilaban entre el 1,1 de Navarra y el 13,6 de Mallorca en el período 1988-1992⁷. La mortalidad por cáncer de cérvix en España ocupa el décimo lugar entre las causas de muerte por cáncer en la mujer. En 1997 se registraron en España 564 defunciones por este cáncer, y la tasa de mortalidad ajustada era de 1,84 (población mundial)⁸. Estas cifras nos sitúan entre los países de más baja

incidencia y mortalidad de Europa y del mundo, lo cual, unido al insuficiente conocimiento de la historia natural de la enfermedad, las limitaciones en la validez de la citología y las dificultades de los programas en lograr altas tasas de participación de los grupos de riesgo, en los que la incidencia es mayor, son factores que restan efectividad y eficiencia al cribado del cáncer cervical⁹. Así en España, y en atención a otras prioridades, no se recomiendan los programas de cribado de masas comunitarios y es la búsqueda específica de casos (*case-finding*) en el ámbito de los servicios asistenciales el sistema recomendado para control y prevención de este cáncer¹⁰⁻¹².

En nuestra área sanitaria la práctica de citologías por atención primaria se realiza dentro del Programa de Atención a la Mujer desde el mes de mayo de 1998. Desde entonces el número de mujeres estudiadas mediante esta prueba ha aumentado considerablemente. El *objetivo principal* de nuestro estudio es determinar la frecuencia de anomalías celulares epiteliales en las citologías de cérvix realizadas en el Área de Talavera de la Reina durante 3 años y la frecuencia de lesiones precancerosas confirmadas histológicamente.

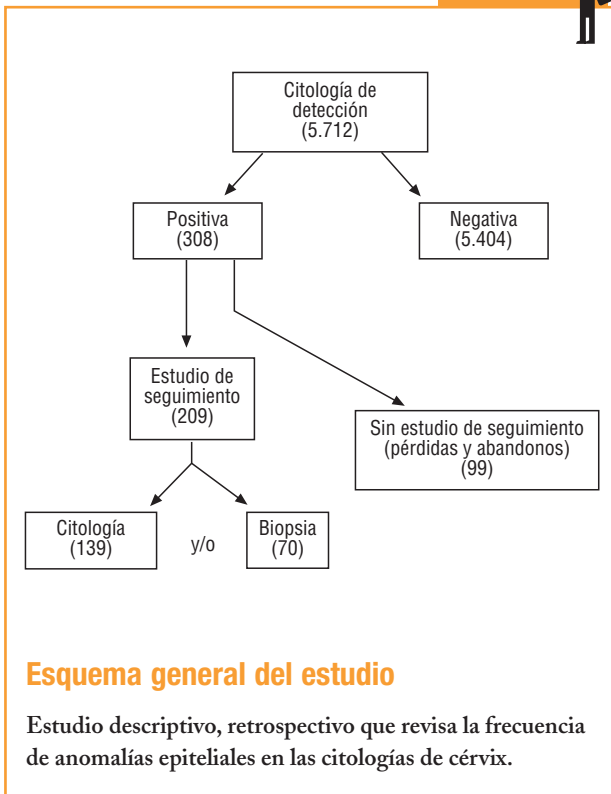
Los *objetivos secundarios* son analizar aspectos relativos a la edad, tratamiento hormonal y nivel de atención sanitaria de las mujeres, así como determinar el índice de lesiones precancerosas detectadas en atención primaria.

Material y métodos

Se han investigado las citologías cervicovaginales de detección informadas por el Laboratorio de Anatomía Patológica de referencia en el Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina, durante un período de reclutamiento de 3 años, desde el 1 de agosto de 1997 al 31 de julio de 2000, y otro de seguimiento que se cerró 7 meses más tarde. La población media de mujeres en el área ≥ 15 años en el período de estudio era de 58.388 (22.617 de 35-65 años).

Las citologías proceden del servicio de ginecología y de los 16 centros de salud del Área de Talavera, donde se realizan ante sospecha clínica de patología cervical y como método de cribado oportunista. Las muestras citológicas las toman médicos y matronas. El método que se utiliza es la triple toma de Wied mediante espátula de Ayre y torunda de algodón y posterior fijación con *spray* fijador. A continuación se envían al laboratorio de anatomía patológica del hospital, donde se leen los extendidos tras tinción de Papanicolaou.

La terminología empleada por los patólogos para los diagnósticos cervicovaginales se basa en los sistemas OMS y Bethesda para los informes citológicos y OMS y CIN para los histológicos. A partir del estudio de los informes anatomopatológicos originales, se incluyó un total de 5.712 citologías y se excluyeron las calificadas de «insatisfactorias» para la evaluación diagnóstica. En las citologías de detección que presentaron anomalías en las células epiteliales no atribuibles a proceso benigno se hizo el seguimiento de su estudio; éste podía consistir en repetición de citología, biopsia cervical, endocervical, endometrial o en una

Material y métodos
Cuadro resumen

combinación de todos ellos. No había entonces colposcopia disponible. Sólo se etiquetaron de lesiones precancerosas las que tuvieron confirmación histológica.

Se han examinado los resultados del diagnóstico morfológico de la citología utilizando el Sistema Bethesda, de acuerdo a las equivalencias con los sistemas OMS y CIN, y los resultados del diagnóstico de la biopsia utilizando el Sistema CIN. Se ha analizado la correlación citocitológica y citohistológica; cuando la misma mujer presentaba resultados citológicos con diferentes grados de anormalidad, se computaba el más patológico, salvo que las dos

últimas citologías fuesen negativas. Además de cada citología, se registraba el nivel de atención sanitaria de procedencia, la edad y si constaba tratamiento hormonal (podía ser anticonceptivos orales, estrógenos de reemplazo o tamoxifeno). Se ha estudiado la relación entre la edad y el tratamiento hormonal con la presencia de lesión precancerosa, para cuyo análisis estadístico se han utilizado el test ji-cuadrado y el test exacto de Fisher. El nivel de significación se situó en $p < 0,05$. El tratamiento estadístico se ha realizado con el programa SPSS.

Resultados

Las 5.712 citologías de detección informadas por nuestro laboratorio durante los 3 años y 7 meses del período de estudio correspondían a 4.840 mujeres.

Citologías de detección

Un total de 308 (5,4%) presentó anomalías epiteliales y 5.404 (94,6%) eran negativas. Al tratarse de citologías de detección, las 308 positivas corresponden a 308 mujeres. Más de la mitad eran anomalías de significado indeterminado: ASCUS, 101 (32,8%), y AGUS, 60 (19,5%); LSIL, 90 (1,57%); HSIL, 54 (0,94%); carcinoma escamoso, 2 (0,035%), y adenocarcinoma, 1 (0,01%).

Tuvieron seguimiento 209 (68%) mujeres. Quedaron sin estudio las restantes 99 (32%), cuyos diagnósticos de detección eran: 42 ASCUS (41,5%; $n = 101$); 15 AGUS (25%; $n = 60$), 28 LSIL (31,1%; $n = 90$) y 14 HSIL (25,9%; $n = 54$).

Estudio de seguimiento

La figura 1 indica el estudio de seguimiento realizado a las mujeres con diagnóstico positivo y sus resultados.

De las 70 mujeres biopsiadas 27 (38,6%, $n = 70$, y 0,47%, $n = 5.712$) tuvieron resultado positivo. De las mujeres que se estudiaron con repetición de citología, la mayoría fueron negativas: 97 (69,8%), y fueron positivas 42 (30,2%). Así, la correlación citohistológica fue del 38,6% y la citocitoló-

TABLA 1 Frecuencia de anomalías citológicas y lesiones precancerosas en relación a la edad y al tratamiento hormonal

Factor de riesgo	Anomalías citológicas de detección	Lesiones precancerosas o cancerosas (biopsia)	N.º de mujeres
Edad (años)			
< 35	35 (3,48%)	3 (0,30%)	1.005
35-64	266 (7,30%)	23 (0,63%)	3.642
≥ 65	7 (7,52%)	1 (0,52%)	193
Total	308	27	4.840
Tratamiento hormonal			
Sí	36 (3,25%)	3 (0,27%)	1.106
No	141 (4,82%)	11 (0,37%)	2.921
Total	177	14	4.027*

Los porcentajes se expresan respecto al total de mujeres de cada grupo.

*N.º total de mujeres en las que constaba el registro del tratamiento hormonal.

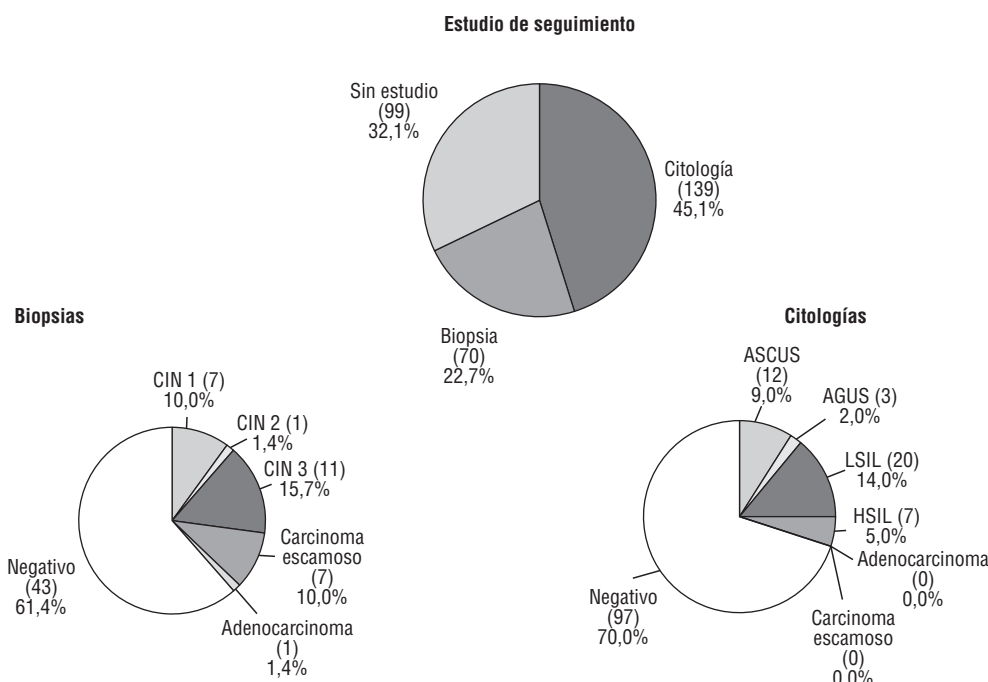


FIGURA 1 Estudio de seguimiento en pacientes con diagnóstico positivo.

gica del 30,2%. Respecto a la primera, el diagnóstico citológico que se correlacionó más frecuentemente con CIN1 fue LSIL: 4 casos ($n = 7$); con CIN2, HSIL, 1 ($n = 1$); CIN3 con HSIL, 10 ($n = 11$); carcinoma escamoso con HSIL, 3 ($n = 7$), y adenocarcinoma con AGUS, 1 ($n = 1$).

Distribucion etaria

La tabla 1 describe la distribución de las mujeres por grupos de edad, sus anomalías citológicas y las lesiones precancerosas o cancerosas con confirmación histológica. La edad de las mujeres con citología ha oscilado en 16-92 años. De ellas un 21% tenía menos de 35 años y el 79% ≥ 35 , siendo este último grupo el que mayoritariamente mostró alteraciones citológicas y lesiones precancerosas

confirmadas. Una vez realizado el análisis estadístico de comparación de porcentajes entre ambos grupos de edad (< 35 y ≥ 35), resulta $p < 0,0001$ para anomalías citológicas y $p = 0,24$ para lesiones precancerosas. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 47, 48,5, 44,6, 47,5, 62 y 43 años, respectivamente, para ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, carcinoma escamoso y adenocarcinoma.

Tratamiento hormonal

Constaba este registro en 4.027 (83,2%) mujeres. Los resultados se indican en la tabla 1. La frecuencia de citologías positivas en mujeres con tratamiento hormonal es inferior a la de mujeres sin este tratamiento ($p = 0,029$). La frecuencia de lesiones precancerosas en mujeres con trata-

TABLA 2 Resultados de las citologías y biopsias según nivel de atención sanitaria

Nivel	Citologías totales	Anomalías citológicas		Lesiones precancerosas		
	N	N	%	N	Porcentaje sobre número de citologías	Porcentaje sobre anomalías citológicas
Atención primaria	2.874	127	4,4%	6	0,2%	4,7%
Atención especializada	2.838	181	6,3%	21	0,73%	11,6%
Total	5.712	308	5,3%	27	0,47%	8,7%

TABLA 3
Resultados comparativos de las anomalías citológicas detectadas en el Área de Talavera de la Reina

Población	N.º de citologías	Porcentaje de anomalías citológicas
Talavera de la Reina (2000)	n = 5.712	5,4%
Estados Unidos (1998) ¹³	n = 50 millones	5%
Nueva York (1996) ¹⁶	n = 43.456	8,7%
Comunidad de Castilla y León (1994) ¹⁴	n = 101.324	3,36%
Bristol (1995) ¹⁵	n = 407.185	5,41%
Munich (1989) ¹⁷	n = 277.842	1,63%

TABLA 4
Comparación de resultados de los diagnósticos citológicos entre Talavera de la Reina y Estados Unidos*

	ZIL	LSIL	ASCUS	AGUS
Estados Unidos	0,5%	1,6%	4,5%	0,3%
Talavera de la reina	0,94%	1,57%	1,77%	1%

* Los valores de Estados Unidos corresponden a las medianas de las alteraciones encontradas en los estudios de la referencia 18.

miento hormonal también es inferior a la de mujeres sin este tratamiento ($p = 0,012$).

Nivel de procedencia

El número de citologías realizadas en atención primaria (AP) fue de 2.874 (50,3%; $n = 5.712$) y en atención especializada (AE) de 2.838 (49,7%). El número de anomalías citológicas detectadas en AP fue de 127 (2,22%; $n = 5.712$), mientras que en AE se detectaron 181 (3,16%). De las 27 mujeres con lesiones confirmadas 6 (0,1%; $n = 5.712$) fueron captadas por AP, entre las cuales había 2 cánceres invasivos, y 21 (0,37%) por AE. La tabla 2 expresa estos resultados con las frecuencias relativas a cada nivel de atención. Las mujeres sin seguimiento eran 42 ($n = 99$) de AP y 57 de AE.

Discusión

La frecuencia del 5,4% de anomalías citológicas detectada en nuestra área es similar a la de Estados Unidos, en donde se practican anualmente 50 millones de citologías de las que un 5% presenta anomalías¹³, siendo la tasa de incidencia ajustada de cáncer de cérvix en Estados Unidos de 7,5 casos/100.000 mujeres y la de nuestra comunidad autónoma de 6,2⁷. La tabla 3 muestra los resultados comparativos con otras poblaciones¹⁴⁻¹⁷. Como cabía esperar, nuestra frecuencia ha resultado superior a la de programas de cribado comunitarios españoles¹⁴, dada la diferente selección de la población del presente estudio (búsqueda activa de casos); sin embargo, resulta equiparable a la de programas

Lo conocido sobre el tema

- El cribado cervical se ha mostrado efectivo en el descenso de la mortalidad e incidencia de cáncer cervical en varios países.
- En España, la baja frecuencia de este cáncer, la incertidumbre en su historia natural, las limitaciones en la validez de la citología y el escape de los grupos de riesgo limitan la eficacia del cribado.
- La participación de la atención primaria en los programas aumenta la cobertura.

Qué aporta este estudio

- La frecuencia de anomalías citológicas en nuestra área es del 5,4%.
- La frecuencia de lesiones precancerosas confirmadas histológicamente es del 0,47%, resultando escasa en relación a la de anomalías.
- Se necesitan mejoras en la organización y cobertura de nuestro programa.

de cribado de masas de mayor riesgo, como el de Bristol (incidencia ajustada para este cáncer del 10,3⁷), con un 5,41% de anomalías¹⁵.

Nuestros porcentajes de las diversas entidades citológicas son similares a los de Estados Unidos¹⁸. Los datos comparativos se muestran en la tabla 4. En otro estudio de nuestro país¹⁹ informan de una prevalencia de SIL del 2,22%, con un 77% de bajo grado.

El porcentaje de ASCUS del 1,77% detectado en nuestro laboratorio está dentro de lo esperado para una población de bajo riesgo ($< 5\%$). Un diagnóstico de ASCUS identifica a pacientes que tienen un mayor riesgo de presentar o de desarrollar SIL; sin embargo, la mayoría de estas lesiones son de bajo grado²⁰. Un 75% de los AGUS resulta ser lesiones escamosas en lugar de glandulares y frecuentemente de alto grado¹⁶. Ello justifica que mientras el manejo clínico de los ASCUS en nuestra área sanitaria suele ser citológico, los AGUS se biopsien con mayor frecuencia. Así, en esta serie se ha biopsiado el 30% de AGUS; otros estudios¹⁶ citan una media del 55,6%.

Por otra parte, 140 de las mujeres inicialmente positivas resultaron ser negativas tras un siguiente estudio citológico o biopsico, y además todavía quedan 42 mujeres que mantienen citologías persistentemente patológicas y que están pendientes de posteriores evaluaciones. Ello ha supuesto gasto de recursos, temor en las mujeres y su sometimiento a procedimientos innecesarios, a veces invasivos.

La identificación del HPV por técnicas moleculares minimizaría estos errores y se ha propuesto como técnica complementaria de diagnóstico en los casos de ASCUS, AGUS y SIL de bajo grado para seleccionar aquellos que precisan colposcopia²¹.

La mayoría de las infecciones por el HPV son transitorias y no suponen ningún riesgo de transformación neoplásica. Para ésta y su progresión es necesaria la infección crónica por HPV de alto riesgo oncogénico (en especial tipos 16 y 18) y otros cofactores, como el déficit inmunitario, otras infecciones, caso de *Chlamydia trachomatis*, hábito tabáquico, influencias hormonales y edad²². Nuestra investigación ha confirmado la significación estadística de las anomalías citológicas con la edad ≥ 35 ; por el contrario, el tratamiento hormonal se ha relacionado significativamente con menos anomalías y lesiones. En la revisión de la literatura no existe consenso en la influencia de estos tratamientos. Para algunos autores²³ existe una asociación con el uso prolongado de anticonceptivos orales (AHO), y puede resultar un factor favorecedor de la persistencia de la infección por HPV y de la progresión de la infección en estadios de transformación neoplásica. Para otros autores²⁴ no existe esa asociación e incluso le atribuyen un efecto protector. Estas discordancias se explican por la relación del uso de AHO con una conducta sexual de riesgo, el sesgo de detección por el mayor cribado de las usuarias de AHO y el sesgo de selección en los controles, usuarias de otros métodos.

En esta área las mujeres ≥ 35 años (79%) han sido las más estudiadas, de acuerdo con las recomendaciones de la IARC²⁵ para quien el grupo de mujeres de 35-60 años debe ser la población diana del programa de cribado; extender el programa a los 69 años salvaría más vidas que adelantarlo al grupo de 20-29. También destaca la alta protección ofrecida por 2 o más resultados negativos en los siguientes 5 años. Así, el PAPPs⁹ recomienda realizar inicialmente 2 citologías con periodicidad anual y después cada 5 años en las mujeres sexualmente activas de 35-65 años.

Independientemente de estas cuestiones sobre edad y periodicidad de la prueba, lo más importante para el éxito de los programas son el grado de organización y control en el proceso y las altas coberturas alcanzadas²⁶.

Si bien hay que considerar que el porcentaje de lesiones precursoras confirmadas histológicamente varía de unos estudios a otros, fundamentalmente por diferencias en el tipo de población estudiada, nuestra frecuencia (0,47%) ha resultado inferior a la de la mayoría de los estudios españoles consultados²⁷⁻³⁰, en los que oscila en el 0,24-9%. La carencia de estudio en una tercera parte de las mujeres con anomalías de nuestra serie, teniendo al menos en cuenta que entre éstas estaban la cuarta parte de las lesiones de alto grado, así como un porcentaje de hallazgos biopsiados y una correlación citohistológica menores que en otros trabajos, son aspectos que pueden haber mermado esta frecuencia.

Destacamos el esfuerzo en la cobertura realizado por atención primaria, que en los dos últimos años ha practicado tantas citologías como especializada en los 3 del estudio y su actuación ha servido para detectar 4 lesiones precancerosas y 2 cánceres invasivos; no obstante, estos resultados parecen escasos considerando otras prioridades en servicios de primaria y sugieren la necesidad de aumentar el rendimiento de esta intervención. Para ello proponemos incrementar la participación de las mujeres de riesgo y de la población diana; no olvidemos que la atención primaria es el medio más capaz para su motivación y captación. Además serían deseables mejoras en la organización relativas a la toma de las muestras e interpretación³¹ de los informes citológicos, a la información a las mujeres y al seguimiento de los hallazgos.

Agradecimientos

Al Dr. Antonio Segura Fragoso, jefe del Servicio de Epidemiología del Centro Regional de Salud Pública, y a los Dres. Braulio Gil Pascual y Esther Sánchez Díaz, coordinador y FEA, respectivamente, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera, por su ayuda como consejeros científicos.

Bibliografía

1. Screening for cervical cancer. In: Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Report of the US Preventive Service Task Force. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996; p. 105-17.
2. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Borrás J, et al. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. Int J Cancer 2000;86:429-35.
3. Cervix uteri. In: Coleman M.P, Estève J, Damiecki P, Arslan A, Renard H, editors. Trends in cancer incidence and mortality. Lyon: IARC Sci Publ n.º 121; 1993; p. 433-54.
4. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. New York: Springer-Verlag, 1994.
5. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. J Natl Cancer Inst 1995;87:796-802.
6. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol 1995;141:680-9.
7. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young L. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Sci Publ n.º 143; 1997.
8. Mortalidad por cáncer en España 1997. Servicio de Epidemiología del Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. <http://193.146.50.130/cancer/mort97.txt>.
9. Alonso Gordo JM, Bellas Beceiro B, Cierco Peguera P, Gálvez Ibáñez M, González Enríquez J, Martín Blanco N, et al. Prevención del cáncer. Aten Primaria 1999;24(Supl 1):76-98.

10. González J, Villar F. Detección precoz del cáncer de cérvix uterino. ¿Es una prioridad en España? *Aten Primaria* 1993;12:570-2.
11. Spagnolo de la Torre E, Segura Benedicto A, Vila Macau R, Andrés Martínez J, Sans Menéndez S. Importancia del cáncer de cérvix en Cataluña. Consideraciones sobre un eventual programa de cribaje. *Med Clin (Barc)* 1984;82:83-6.
12. Grupo de Trabajo de Detección Precoz de Cáncer de Mama y Cáncer de Cérvix Uterino. Criterios generales y recomendaciones para la elaboración de programas de detección de cáncer de mama y cáncer de cérvix uterino en España. *Rev San Hig Pub* 1993;67:23-37.
13. Walsh JM. Cervical cancer: developments in screening and evaluation of the abnormal Pap smear. *West J Med* 1998;169:304-10.
14. Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Tres años del Programa de Prevención de Cánceres e Infecciones Ginecológicas, 1991-1993. Valladolid: Junta de Castilla y León, 1994.
15. Raffle AE, Alden B, McKenzie EF. Tasas de detección de citologías cervicales patológicas ¿qué estamos buscando? *Lancet (ed. esp)* 1995;27:242-7.
16. Chhieng DC, Elgert PA, Cangiarella JF, Cohen JM. Clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance. *Acta Cytol* 2000;44:557-66.
17. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Rufing-Kullman B. The validation of cervical cytology. *Acta Cytol* 1991;35:8-14.
18. Davey DD, Woodhouse S, Styer P, Stastny J, Mody DL. Atypical epithelial cells and specimen adequacy: current laboratory practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison in cervicovaginal cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:203-11.
19. Surís JC, Dexeus S, López-Marín L. Epidemiology of preinvasive lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20:302-5.
20. Solomon D, Frable WJ, Woonj GP, Wilbur DC, Amma NS, Collins RJ, et al. ASCUS and AGUS criteria: IAC Task Force Summary. *Acta Cytol* 1998;42:15-23.
21. Meijers CJLM, Helmerhorst ThJM, Rozendaal L, Van der Linden JC, Voorhorst FJ, Walboomers JMM. HPV typing testing in gynecological pathology: has the time come? *Histopathology* 1998;33:83-6.
22. Muñoz N, Bosh FX. Cervical cancer and human papillomavirus: epidemiological evidence and perspectives for prevention. *Salud Publica Mex* 1997;39:274-82.
23. Parazzini F, Chatenoud L, La Vecchia C, Chiaffarino F, Ricci E, Negri E. Time since last use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:357-65.
24. Becker T, Wheeler C, McGough N, Stidley C, Parmenter C, Dorin M, et al. Contraceptive and reproductive risks for cervical dysplasia in southwestern hispanic and non-hispanic white women. *Int J Epidemiology* 1994;23:913-22.
25. IARC Working group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *BMJ* 1986;293:659-64.
26. Gálvez Ibáñez M, González Enríquez J, Lubián López M. Cribado de cáncer de cérvix. A quién y cuándo. *Aten Primaria* 1998;21:234-9.
27. Olazábal JC, Montero J, Pastor F, Alario MJ, García R, García JF. Diez años de citologías de cérvix uterino en un centro de salud. *Aten Primaria* 1997;20:293-8.
28. Valero F, Nebot MJ, Fenollosa B, Covira A, Rius J. Correlación entre el diagnóstico colposcópico y citohistológico en 285 casos de CIN. *Prog Obstet Ginecol* 1989;32:40-2.
29. Gimeno Ortiz A, Jiménez Romano R, Camps Pérez del Bosque JR. Cáncer de cuello uterino en Extremadura. *Rev San Hig Pub* 1993;67:217-25.
30. Borrego JA, Santaella M, Márquez AJ, Martínez Cabral C, Arjona JE. Incidencia de patología cervical inflamatoria y preneoplásica en una consulta de ETS. *Prog Obstet Ginecol* 1988;31:635-9.
31. Mody Dr, Davey DD, Branca M, Raab SS, Schenck UG, Stanley MW, et al. Quality assurance and risk reduction guidelines. *Acta Cytol* 2000;44:496-507.